

Sekundärer Diabetes mellitus bei akuter und chronischer Pankreatitis und bei idiopathischer Hämochromatose

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin**

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Carl Behr

aus Leslau/Weichsel

Marburg 1975

Sekundärer Diabetes mellitus bei akuter und chronischer Pankreatitis und bei idiopathischer Hämochromatose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Carl Behr

aus Leslau/Weichsel

Marburg 1975

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 6. Mai 1975
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof.Dr.med. H. Oepen
Referent: Prof.Dr.med.G. Strohmeyer
Correferent: Prof.Dr.med. H. Gottesbüren



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A <u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
1. Diabeteseinteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten	1
2. Ziel der Untersuchungen und Problemstellung	1
B <u>Methodik</u>	2
I. Akute und chronische Pankreatitis	2
1. Patientengut	2
2. Definition und diagnostische Kriterien der Pankreatitis	2
II. Idiopathische Hämochromatose	3
1. Definition und diagnostische Kriterien der idiopathischen Hämochromatose sowie Patientengut	3
III. Diabetes-Diagnostik und Diabetesstadien	4
1. Diagnostik des Diabetes mellitus	4
2. Stadien des Diabetes mellitus	5
C <u>Ergebnisse bei akuter und chronischer Pankreatitis</u>	8
I. Akute und rezidivierende, akute Pankreatitis	8
1. Ursachen der Pankreatitis	8
2. Symptome	9
3. Kohlenhydratstoffwechsel	9
4. Blutzuckerhöhe in mg % bei Klinikaufnahme	10
5. Altersverteilung	12
II. Chronische und chronisch rezidivierende Pankreatitis	14
1. Altersverteilung	14
2. Auslösende Ursachen der Pankreatitis	14
3. Steatorrhoe bei chronischer Pankreatitis	15
4. Röntgenologische Untersuchungen	15

	Seite
5. Kalzifizierung	17
6. Kohlenhydratstoffwechsel	17
7. Insulindosis	19
8. Familiäre Diabetesbelastung	20
 D <u>Diskussion</u>	 21
 E <u>Ergebnisse bei idiopathischer Hämochromatose</u>	 31
1. Altersverteilung	31
2. Symptome	32
3. Kohlenhydratstoffwechsel	32
4. Insulindosis	33
5. Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes mellitus	34
6. Insulinresistenz	36
 F <u>Diskussion</u>	 37
 <u>Zusammenfassung</u>	 44
 <u>Literaturverzeichnis</u>	 46
 <u>Lebenslauf</u>	 56

A Einleitung und Problemstellung

1. Diabeteseinteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten

Der Diabetes mellitus ist eine erbliche Stoffwechselerkrankung, die auf einem absoluten oder relativen Mangel an Insulin beruht (26). Die Klassifizierung des Diabetes mellitus erfolgt im allgemeinen nach zwei Gesichtspunkten: a) die Einteilung der Erkrankung nach ihrer Ätiologie, b) die Betrachtung nach Stadien. Nach ätiologischen Gesichtspunkten wird unterschieden zwischen (72):

I. dem primären (essentiellen, idiopathischen, spontanen, hereditären) Diabetes und dem

II. sekundären (nicht erblichen) Diabetes mellitus.

Der sekundäre Diabetes mellitus ist im Gegensatz zum primären Diabetes selten. Sein Anteil wird auf etwa 1 - 5 % aller Diabetiker geschätzt. Die Bezeichnung sekundärer Diabetes ist von KATSCH (1928) für die Diabetesform eingeführt worden, die Folge einer erworbenen Pankreasschädigung ist (38). Heute wird unter einem sekundären Diabetes mellitus eine Störung des Kohlenhydrathaushaltes verstanden, die als Symptom zu einer übergeordneten Krankheit gehört oder durch bestimmte Medikamente, z.B. Benzothiadizine, hervorgerufen wird. Diese Form der Zuckerkrankheit kann bei akuter und chronischer Pankreatitis, bei zystischer Pankreasfibrose, bei Pankreastumoren, nach Pankreatektomie, bei Zerstörung des Pankreas infolge Trauma und bei Hämochromatose auftreten. Die Ursache des Diabetes ist wie beim primären Diabetes mellitus ein Insulinmangel.

2. Ziel der Untersuchungen und Problemstellung

Es war das Ziel der hier mitgeteilten Untersuchungen festzustellen, wie häufig bei akuter und chronischer Pankreatitis sowie bei idiopathischer Hämochromatose ein Diabetes mellitus auftritt. In diesem Zusammenhang sollte die familiäre Diabetesbelastung herausgefunden werden. Weiterhin wurde versucht, die Ätiologie der akuten und chronischen Pankreatitis für das Patientengut der Medizinischen Universitätsklinik Marburg zu ermitteln, um damit eine Aussage über die durch die primäre Erkrankung bedingte Häufigkeit des sekundären Diabetes mellitus zu machen.

B Methodik

I. Akute und chronische Pankreatitis

1. Patientengut

Für die obengestellten Fragen wurden die Krankengeschichten der Medizinischen Universitätsklinik Marburg der Jahre 1965 - 1972 ausgewertet. Es wurden alle Krankengeschichten herausgesucht und bearbeitet, bei denen die Diagnose "akute oder chronische Pankreatitis" lautete. Dabei wurden auch alle diejenigen Krankengeschichten berücksichtigt, bei denen diese Diagnose unter mehreren Krankheitsbezeichnungen aufgeführt wurde.

2. Definition und diagnostische Kriterien der Pankreatitis

Für die Diagnose "Pankreatitis" galten die von der Europäischen Pankreasgruppe 1963 in Marseille festgelegten Kriterien (SARLES) (60).

Es wird unterschieden zwischen

1. akuter und 2. rezidivierender akuter Pankreatitis
sowie zwischen
3. chronischer und 4. chronisch rezidivierender Pankreatitis.

Zu 1. und 2.: Die akute und rezidivierende akute Pankreatitis sind gekennzeichnet durch eine typische Symptomatik und klinischen Befund sowie durch einen Fermentanstieg (Amylase) im Serum und/oder Harn (1). Es kommt meistens zu keiner nachweisbaren Schädigung des Pankreas, wenn die auslösende Krankheitsursache beseitigt wird. Ein Übergang in die chronisch rezidivierende Pankreatitis ist möglich.

Zu 3. und 4.: Demgegenüber besteht bei der chronischen und chronisch rezidivierenden Pankreatitis eine bleibende nachweisbare Funktionsstörung. Es wird außerdem zwischen einer kalzifizierenden und nicht kalzifizierenden Form unterschieden.

Mindestkriterien für die Diagnose sind (17):

1. Der pathologische Ausfall des Sekretin-Pankreozymin-Testes bei typischem Beschwerdebild.
2. Der röntgenologische Nachweis von Verkalkungen des Pankreas oder
3. die histologische Sicherung der Diagnose.

Zusätzlich untersucht bzw. mitausgewertet wurden:
Steatorrhoe, Stuhlgewicht, radiologischer Nachweis von
Zysten und Veränderungen an der duodenalen C-Schlinge.

Nach den angegebenen Kriterien konnte für den obengenannten
Zeitraum bei 112 Patienten die Diagnose akute bzw. rezidi-
vierende akute Pankreatitis gestellt werden.

Bei 43 Kranken lag eine chronische bzw. chronisch rezidivierende
Pankreatitis vor.

II. Idiopathische Hämochromatose

1. Definition und diagnostische Kriterien der idiopathischen Hämochromatose sowie Patientenquot

Die idiopathische Hämochromatose ist ein relativ seltenes Leiden,
das je nach Autor und Lokalisation in einer Häufigkeit von
0,001 - 0,1 % unter der Bevölkerung gesehen wird (68). Die
Einteilung wird folgendermaßen vorgenommen:

1. Primäre idiopathische Hämochromatose
2. Sekundäre Hämochromatose
 - nach multiplen Transfusionen
 - bei sideroachrestischen Anämien
 - bei Einnahme eisenhaltiger Nahrung oder Getränke
(Bantuneger und Kaschin-Beck-Krankheit)
 - bei Leberzirrhose

Zur Sicherung der Diagnose Hämochromatose wurden folgende
Anforderungen gestellt:

1. Histologisch gesicherte Siderose und Zirrhose der Leber
2. Erhöhtes Serumeisen
3. Erhöhte Eisenbindungskapazität (absolute)

Zur weiteren Sicherung wurden herangezogen: Klinischer Befund,
Eisenresorptionstest, Desferaltest, Ferro- und Erythrokinetische
Untersuchungen.

Nach diesen Kriterien konnte bei 38 Patienten der medizinischen
Universitätsklinik Marburg und der Diabetesklinik in
Bad Oeynhausen der Jahre 1965 - 1973 die Diagnose Hämochromatose
gestellt werden.

III. Diabetes-Diagnostik und Diabetesstadien

1. Diagnostik des Diabetes mellitus

Zur Diabetesdiagnostik wurden der intravenöse Glucosetoleranztest und/oder der orale Glucosetoleranztest mit 50 g Glucose herangezogen. Lediglich bei den Patienten, die an der akuten Pankreatitis verstarben, wurde der Nüchternblutzucker und das Blutzuckertagesprofil berücksichtigt. Die Auswertung der Glucosebelastungen erfolgte nach den in Tabelle 1 angegebenen Kriterien.

	Nüchtern- blutzucker	intravenöser Glucosetoleranztest (25 g Glucose i.v.)	oraler Glucosetoleranz- test (50 g Glucose per os)
Normal- werte	$< 100 \text{ mg\%}$	$K > 1,4$	nüchtern $< 100 \text{ mg\%}$ 60 min $< 160 \text{ mg\%}$ 120 min $< 120 \text{ mg\%}$ 180 min $< 100 \text{ mg\%}$
Grenz- bereich	100-130 mg%	$K 1,1 - 1,4$	nüchtern 100-130 mg% 60 min 160-220 mg% 120 min 120-150 mg% 180 min 100-130 mg%
Diabetes mellitus	$> 130 \text{ mg\%}$	$K < 1,1$	nüchtern $> 130 \text{ mg\%}$ 60 min $> 220 \text{ mg\%}$ 120 min $> 150 \text{ mg\%}$ 180 min $> 130 \text{ mg\%}$

Tab. 1 Diagnostische Kriterien zur Erkennung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch Blutzuckerbestimmungen und Glucosetoleranztests

Die angegebenen Insulindosen, mit denen nach den Kriterien von SCHÖFFLING (65) eine sehr gute bis ausreichende Einstellung erzielt werden konnte (Tabelle 2), beziehen sich auf den Entlassungstag. Eine kurzfristige Kohlenhydratstoffwechselentgleisung, die nur vorübergehend mit Insulin behandelt wurde, bei Entlassung des Patienten aber mit einer Diät ausreichend eingestellt war, wurde in den folgenden Tabellen als "nicht insulinbedürftig" eingestuft.

Einstellung	Blutzucker (wahre Glucose)		Glucosurie /24 ^h
sehr gut	nüchtern	100 mg%	negativ
	1 Std. postprand.	150 mg%	
	2 Std. postprand.	130 mg%	
gut	nüchtern	130 mg%	bis 5 g
	1 Std. postprand.	180 mg%	
	2 Std. postprand.	150 mg%	
ausreichend	nüchtern	150 mg%	bis 10 g
	1 Std. postprand.	200 mg%	
	2 Std. postprand.	180 mg%	
mäßig	nüchtern	220 mg%	bis 30 g
	1 Std. postprand.	280 mg%	
	2 Std. postprand.	250 mg%	

Tab. 2 Einstellungskriterien für die Zuckerkrankheit
(nach SCHÖFFLING (65))

2. Stadien des Diabetes mellitus

Die Einteilung der verschiedenen Diabetesstadien ist Tabelle 3 zu entnehmen. Sie stützt sich auf die vom Expertenkomitee der Weltgesundheitsorganisation erarbeitete Definition. Danach werden vier Stadien unterschieden:

1. Potentieller Diabetes mellitus oder Praediabetes.

Zu dieser Gruppe zählen Personen, bei denen ein Diabetes

aufgrund genetischer Gegebenheiten oder anderer Kriterien, wie z.B. der Geburt überschwerer Kinder, vorausgesagt werden kann. Sie weisen ein normales Verhalten bei der Durchführung von Glucosetoleranztests auf. Die Diagnose kann nur retrospektiv gestellt werden.

2. Latenter Diabetes mellitus.

In diesem Stadium sind die Glucosetoleranztests normalerweise unauffällig, jedoch unter Belastungen (Schwangerschaft, Infektionen, Adipositas, Operationen, Traumen) pathologisch. Auch nach Vorbehandlung mit Cortison fallen die Toleranzteste pathologisch aus (Cortison-Glucosetoleranztest).

3. Subklinischer, asymptomatischer oder chemischer Diabetes mellitus.

Hierunter versteht man Personen mit einem pathologischen Ausfall der Glucosetoleranztests.

4. Manifeste oder klinische Diabetes mellitus.

Diese Patienten weisen hyperglykämische Blutzuckerwerte auf. Oft bestehen eine Glucosurie und klassische Diabetessymptome wie Polyurie, Polydipsie und allgemeine Abgeschlagenheit.

Belastungsproben sind für die Diagnose nicht erforderlich.

potentieller oder Prädiabetes	latenter Diabetes	asymptomatischer Diabetes = subklinischer Diabetes = "chemical" Diabetes	klinischer Diabetes
Nüchternblutzucker	normal	normal oder (+)	erhöht
orale Glucose- belastung	normal	pathologisch	nicht erforderlich
orale Cortison- Glucose-Belastung	normal	pathologisch (nicht erforderlich)	nicht erforderlich
Intravenöse Tolbutamidbelastung	normal	pathologisch	nicht erforderlich
insulinähnliche Aktivität, immuno- logisch bestimmtes Insulin	(+)	+	+
Gefäßveränderungen	?	++	+++

Tab. 3 Entwicklungsstadien des Diabetes mellitus (nach SACHSSE und YAZDANFAR (59))

C Ergebnisse bei akuter und chronischer Pankreatitis

I. Akute und rezidivierende akute Pankreatitis

Von 1965 - 1972 wurden an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg 112 Patienten, 46 Männer und 66 Frauen, mit akuter bzw. rezidivierender akuter Pankreatitis behandelt. Das Durchschnittsalter betrug bei den Männern 49,5 (25 - 83) Jahre, bei den Frauen 50,6 (19 - 83) Jahre.

1. Ursachen der Pankreatitis

Für die Auslösung der Pankreatitis konnten die in Tabelle 4 angegebenen Ursachen festgestellt bzw. anamnestisch und/oder diagnostisch ermittelt werden. Bei 57 Fällen (51 %) wurden Erkrankungen der Gallenwege festgestellt. In 17 Fällen (15,1 %) war Alkoholgenuss der akuten Erkrankung vorausgegangen bzw. lag chronischer Alkoholabusus (über 100 g pro Tag reiner Alkohol) vor. Bei 38 Patienten (33,9 %) blieb die auslösende Ursache unbekannt. Bei den Frauen standen Gallenwegserkrankungen, bei den Männern Alkoholabusus ätiologisch im Vordergrund.

Bei den Gallenwegserkrankungen handelte es sich in 29 Fällen (26,7 %) um Gallenblasensteine, 15mal (13,3 %) um Gallengangssteine. Bei zehn Patienten (8,9 %) trat die akute Pankreatitis nach einer vorausgegangenen Cholecystektomie auf und bei drei Patienten (2,1 %) bestanden andere Erkrankungen der Gallenwege. Bei 38 Patienten (33,9 %) blieb die Ursache der Erkrankung unklar.

	Cholelithiasis bzw. Erkrankung d.Gallenwege	Alkohol	ungeklärt
♀ n = 66	47	2	17
♂ n = 46	10	15	21
Total n = 112	57 (51 %)	17 (15,1 %)	38 (33,9 %)

Tab. 4 Akute Pankreatitis - Auslösende Ursachen

2. Symptome

Von den 112 Patienten klagten 109 (97,3 %) über Schmerzen, die besonders im mittleren, linken und rechten Oberbauch lokalisiert waren, bei 91 Patienten (81,2 %) traten Übelkeit und Erbrechen auf. Bei der klinischen Untersuchung fand sich in 104 Fällen (92,8 %) ein druckempfindliches und geblähtes Abdomen. In acht Fällen (7,2 %) fehlten abdominelle Symptome. Bei acht Patienten (7,2 %) kam es zur Ausbildung von Pseudozysten. Fünf dieser Kranken mußten sich einer Operation unterziehen (drei verstarben postoperativ), bei zweien kam es zur spontanen Rückbildung der Zyste und in einem Fall war eine Operation nicht erforderlich. Bei zehn Patienten war schon vor Auftreten der akuten Pankreatitis eine Cholecystektomie durchgeführt worden. 33 Patienten (29,4 %) wurden nach Behandlung der Pankreatitis operiert. Es handelte sich in 22 Fällen um Cholecystektomien teilweise kombiniert mit Eingriffen am Ductus choledochus, in vier Fällen um Operationen nur am Ductus choledochus, in fünf Fällen um Eingriffe am Pankreas, die teilweise mit Operationen an den Gallenwegen kombiniert wurden. Je einmal wurde eine Adenomentfernung bei primärem Hyperparathyreoidismus und eine Zweidrittelresektion des Magens bei Ulcus duodeni durchgeführt.

Von den 112 Patienten mit akuter Pankreatitis verstarben 16 (14,2 %); davon zehn im Herzkreislaufversagen, zwei nach Lungenembolien, je einmal waren eine Blutung in eine Zyste, ein Gallenblasenabscess, eine Ösophagusvarizenblutung und eine gastrointestinale Blutung die Todesursache.

3. Kohlenhydratstoffwechsel

Von den 112 Kranken mit akuter Pankreatitis war in acht Fällen bereits ein Diabetes mellitus vorher bekannt, davon kamen ein Patient im Coma diabeticum und zwei Patienten im Praecoma diabeticum zur Klinikaufnahme. Bei den anderen 104 Patienten (100 %) war ein Diabetes mellitus nicht bekannt.

Die zur Diabetesdiagnostik nach den oben angegebenen Kriterien durchgeführten Untersuchungen (mehrere Tage nach Abklingen der akuten Symptomatik) ergaben, daß in 15 Fällen (14,4 %) ein manifester Diabetes bestand, der in fünf Fällen (4,8 %) insulinbedürftig und in zehn Fällen (9,6 %) nicht insulinbedürftig war (siehe Tabelle 5).

n = 112	8 Patienten Diabetes mellitus bekannt	
104 (100 %) Patienten Diab.mell. nicht bekannt	53 (51,1 %) kein Diabetes mellitus	
	21 (20,1 %) Grenzbereich	
	15 (14,4 %) subklinischer Diabetes mellitus	
	15 (14,4 %) manifester Diab.mell.	10 (9,6 %) nicht insulinbedürftiger Diabetes mellitus 5 (4,8 %) insulinbedürftiger Diabetes mellitus

Tab. 5 Akute Pankreatitis - Diabetes Häufigkeit

Bei weiteren 15 Patienten (14,4 %) lag ein subklinischer Diabetes mellitus vor, 21mal (20,1 %) konnte ein Diabetes mellitus weder ausgeschlossen noch bewiesen werden (Grenzbereich) und in 53 Fällen (51,1 %) bestand eine normale Glucosetoleranz.

4. Blutzuckerhöhe in mg % bei Klinikaufnahme

Die Höhe des Blutzuckers bei Klinikaufnahme geht aus Abbildung 1 hervor. Die Mehrzahl der Kranken hatte einen normalen Blutzucker. Bei 25 Patienten fanden sich Blutzuckerwerte zwischen 130 - 200 mg %. Sieben Patienten lagen bei Klinikaufnahme mit ihrem Blutzucker über 200 mg %. Die drei Patienten, die den höchsten Blutzuckerwert mit 506 mg %, 446 mg % und 420 mg % aufwiesen, verstarben.

Bei der Sektion dieser drei Patienten fanden sich ausgedehnte Pankreasnekrosen. Ein weiterer Patient mit einem Blutzuckerwert von 242 mg % bei Klinikaufnahme verstarb an Herz-Kreislaufversagen nach vorangegangenem Schock bei akuter Pankreatitis. Von sieben der Erkrankten mit Blutzuckerwerten über 200 mg % verstarben insgesamt vier Patienten.

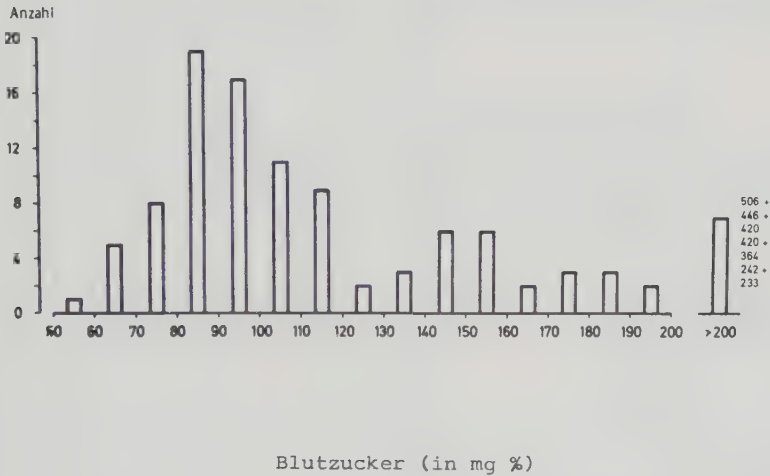


Abb. 1 Blutzuckerwerte (in mg %) bei 104 Patienten mit akuter Pankreatitis ohne bekannten Diabetes mellitus bei Klinikaufnahme (+ gestorbene Patienten).

5. Altersverteilung

Tabelle 6 zeigt die Altersverteilung der Patienten mit nicht bekanntem Diabetes mellitus aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Diabetesstadium.

	♂	♀
kein Diabetes mellitus n = 53 ♂ 17 ♀ 36	47,9 (25-75)	43,2 (19-83)
Grenzbereich n = 21 ♂ 9 ♀ 12	53,2 (34-83)	57,5 (21-81)
subklinischer Diabetes mellitus n = 15 ♂ 7 ♀ 8	44,8 (30-73)	62,2 (41-79)
manifeste Diabetes mellitus a) nicht insulinbedürftig n = 10 ♂ 5 ♀ 5	66,4 (56-79)	54,6 (22-71)
b) insulinbedürftig n = 5 ♂ 5 ♀ 0	42,4 (37-51)	-
Total n = 104 ♂ 43 ♀ 61	49,6 (25-83)	50,5 (19-83)

Tab. 6 Alter und Geschlechtsverteilung von 104 Patienten
(Diabetes mellitus nicht bekannt) mit akuter Pankreatitis
mit und ohne Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Es handelt sich um 43 Männer und 61 Frauen. Das Gesamtdurchschnittsalter ist bei männlichen und weiblichen Patienten (49,6 und 50,5 Jahre) nahezu gleich und weist eine große Streubreite auf. Größere Altersunterschiede zwischen Männern und Frauen ergaben sich im Bereich des subklinischen Diabetes mellitus. Das Durchschnittsalter war bei den Männern 44,8 Jahre, bei Frauen 62,2 Jahre. Beim nicht insulinbedürftigen manifesten Diabetes mellitus lag das Alter der Männer bei 66,4 Jahren, bei den Frauen bei 54,6 Jahren. Ein insulinbedürftiger Diabetes mellitus trat nur bei Männern auf. Ihr Durchschnittsalter betrug 42,4 Jahre.

Die anamnestisch angegebene familiäre Diabetesbelastung ist Tabelle 7 zu entnehmen. Sie betrug insgesamt 12 %.

	erster Verwandtschaftsgrad	zweiter Verwandtschaftsgrad	Häufigkeit
kein Diab. mell. n = 53	6	2	15 %
Grenzbereich n = 21	1	1	10 %
subklin. Diab.mell. n = 15	2	1	30 %
manifeste Diab.mell. a) nicht insulinbed. n = 10	-	-	0 %
b) insulin- bedürftig n = 5	-	-	
Total n = 104	9	4	12 %

Tab. 7 Akute Pankreatitis - Familiäre Diabetesbelastung

Erster Verwandtschaftsgrad bedeutet Diabetes bei Vater, Mutter, Geschwister.

Zweiter Verwandtschaftsgrad bedeutet Diabetes bei Großeltern, Onkel, Tante.

II. Chronische und chronisch rezidivierende Pankreatitis

Den diagnostischen Anforderungen entsprachen 43 Patienten.

1. Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigt Tabelle 8. Es handelt sich um 33 Männer und 10 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug bei den Männern 41,7 (23 - 71 Jahre) und bei den Frauen 45,5 (16 - 65) Jahre.

	♂	♀
chronische nichtkalzifizierende Pankreatitis ♂ 16 n = 24 ♀ 8	40,6 (23-65)	45,4 (16-60)
chronisch kalzifizierende Pankreatitis ♂ 17 n = 19 ♀ 2	42,9 (25-71)	65 und 27
Total ♂ 33 n = 43 ♀ 10	41,7 (23-71)	45,5 (16-65)

Tab. 8 Chronische Pankreatitis - Alter in Jahren
(bei Diagnosestellung)

2. Auslösende Ursachen der Pankreatitis

Die folgenden auslösenden Ursachen der chronischen Pankreatitis konnten anamnestisch ermittelt bzw. diagnostiziert werden (siehe Tabelle 9). In 65 % der Fälle (28 Patienten) lag chronischer Alkoholabusus (mehr als 100 g Alkohol täglich) vor. Bei sechs Kranken (14 %) wurde eine Erkrankung der Gallenwege diagnostiziert, bei drei dieser Patienten (7 %) ließ sich gleichzeitig chronischer Alkoholabusus ermitteln.

Chronische mit kalzi- erene Pankreatitis		Cholelithiasis	Alkohol	Cholelithiasis und Alkohol	ungeklärt
24	♂ n=16 ♀ n= 8	- 2	14 2	1 -	1 3 1 Mucovisci- dose
Chronische fif- ende Pankreatitis	♂ n=17 ♀ n= 2	1 -	11 1	2 -	3 1
9					
3	♂ n=33 ♀ n=10	3 (7 %)	28 (65 %)	3 (7 %)	9 (21 %)

Tab. 9 Chronische Pankreatitis - Auslösende Ursachen

Eine Patientin litt an Mucoviscidose und bei acht Kranken (18,6 %) konnte keine auslösende Ursache gefunden werden.

3. Steatorrhoe bei chronischer Pankreatitis

Eine Fettbilanz mit 100 g Fett pro Tag per os wurde bei 38 Patienten durchgeführt (siehe Tabelle 10). Hierbei ergab sich, daß in 29 Fällen (76,3 %) eine Steatorrhoe von mehr als 7 g pro Tag vorlag. 9mal (23,7 %) lag das Stuhlfettgewicht unter 7 g pro Tag. Bei fünf Patienten wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt.

4. Röntgenologische Untersuchungen

Bei 40 Patienten wurde eine röntgenologische Untersuchung des Magens und des Duodenums durchgeführt. Die röntgenologisch erkennbaren Veränderungen am Duodenum (Aufweitung der duodenalen C-Schlinge, ε-förmige Impression oder Frostberg'sches Zeichen) werden in Tabelle 11 wiedergegeben. In 29 Fällen (72,5 %) wurden dabei eine oder mehrere der obengenannten röntgenologischen Veränderungen am Duodenum festgestellt, in 11 Fällen (27,5 %) waren sie nicht nachweisbar. Bei drei Patienten wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt.

	Steatorrhoe		nicht untersucht
	> 7 g/24 ^h	< 7 g/24 ^h	
Chronische nicht kalzifizierende Pankreatitis n = 24	15 (71,4 %)	6 (28,6 %)	3
Chronische kalzifizierende Pankreatitis n = 19	14 (82,3 %)	3 (17,7 %)	2
Total n = 43	29 (76,3 %)	9 (23,7 %)	5

Tab. 10 Fettausscheidung im Stuhl bei 43 Patienten mit
chronischer Pankreatitis

	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht unter- sucht
Chronische kalzifizierende Pankreatitis n = 19	13 (76,5 %)	4 (23,5 %)	2
Chronische nicht kalzifizierende Pankreatitis n = 24	16 (69,5 %)	7 (30,5 %)	1
Total n = 43	29 (72,5 %)	11 (27,5 %)	3

Tab. 11 Häufigkeit pathologischer Röntgenbefunde bei
Magen-Darm-Passage bei 43 Patienten mit chronischer
Pankreatitis

5. Kalzifizierung

Von den 43 Patienten mit chronischer bzw. chronisch rezidivierender Pankreatitis wiesen 19 Kranke röntgenologisch nachweisbare Verkalkungen des Pankreas auf (siehe Tabellen 8-12). Es handelte sich um 17 Männer und zwei Frauen. Als auslösende Ursache konnte sowohl für die chronisch nicht kalzifizierende als auch für die chronisch kalzifizierende Pankreatitis in der überwiegenden Zahl der Fälle Alkoholabusus ermittelt werden. Die Fettbilanz ergab, daß von 19 Patienten mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis 14 Patienten (73,6 %) eine Steatorrhoe hatten (über 7 g pro Tag). Von den 24 Kranken mit chronisch nicht kalzifizierender Pankreatitis wiesen 15 (62,4 %) eine Steatorrhoe auf.

6. Kohlenhydratstoffwechsel

Die zur Diabetesdiagnostik nach den oben angegebenen Kriterien (im beschwerdefreien Intervall) durchgeführten Untersuchungen (siehe Tabelle 12) ergaben, daß in 26 Fällen (60,4 %) ein Diabetes mellitus vorlag. Dieser war bei 16 Patienten (37,1 %) manifest und bei zehn Kranken (23,3 %) nur durch Glucosetoleranztests nachweisbar. Von den 16 Patienten mit manifestem Diabetes waren zehn insulinbedürftig (23,3 %) und sechs Kranke (13,8 %) nicht insulinbedürftig. In sieben Fällen (16,3 %) ließ sich ein Diabetes mellitus weder ausschließen noch nachweisen (Grenzbereich) und bei zehn Kranken (23,3 %) war die Glucosetoleranz normal.

Bei den 19 Patienten mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis lag in 73,7 % der Fälle und bei den Kranken mit nicht kalzifizierender chronischer Pankreatitis in 50 % ein Diabetes mellitus vor. Bei der kalzifizierenden Form waren sieben Patienten (36,9 %) insulinbedürftig, zwei (10,5 %) nicht insulinbedürftig sowie fünf Patienten (26,3 %) im subklinischen Bereich. Drei Fälle (15,8 %) wurden in den Grenzbereich eingestuft und bei zwei Fällen (10,5 %) fand sich eine normale Glucosetoleranz.

Von den 24 Kranken mit nicht kalzifizierender chronischer Pankreatitis hatten sieben einen manifesten Diabetes (29,2 %), drei Fälle davon (12,5 %) waren insulinbedürftig und vier (16,7 %) nicht insulinbedürftig.

	kein Diabetes mellitus	Grenzbereich	subklinischer Diabetes mellitus	manifestester Diabetes mellitus nicht insulin- bedürftig	manifestester Diabetes mellitus insulinbedürftig
chronische nicht kalzifizierende Pankreatitis n = 24 ♂ 16 ♀ 8 (100 %)	8 (33,3 %)	4 (16,7 %)	5 (20,8 %)	4 (16,7 %)	3 (12,5 %)
chronische kalzifizierende Pankreatitis n = 19 ♂ 17 ♀ 2 (100 %)	2 (10,5 %)	3 (15,8 %)	5 (26,3 %)	2 (10,5 %)	7 (36,9 %)
Total n = 43 (100 %) ♂ 33 ♀ 10	10 (23,3 %)	7 (16,3 %)	10 (23,3 %)	6 (13,8 %)	10 (23,3 %)

Tab. 12 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei 43 Patienten mit chronischer Pankreatitis

Bei fünf Patienten (20,8 %) lag ein subklinischer Diabetes mellitus vor. In vier Fällen (16,7 %) ließ sich ein Diabetes mellitus weder ausschließen noch nachweisen (Grenzbereich) und bei acht Kranken (33,3 %) fand sich eine normale Glucosetoleranz.

7. Insulindosis

Die mittlere Insulindosis der insulinbedürftigen Erkrankten ist Tabelle 13 zu entnehmen. Sie betrug bei Entlassung im Durchschnitt 41 I.E. pro Tag. In acht Fällen wurde mit zwei Injektionen pro Tag eines Intermediärinsulins behandelt, in zwei Fällen genügte eine Insulininjektion täglich.

Chronische Pankreatitis-Insulinpflichtiger Diabetes mellitus n=10

Mittlere Insulindosis/Tag : 41 I.E.

8 x 2 Inj./Tag; 2 x 1 Inj./Tag

Insulindosis in I.E.

morgens	+	abends	=	gesamt
12	+	12	=	24
28	+	Ø	=	28
16	+	12	=	28
20	+	10	=	30
44	+	Ø	=	44
24	+	20	=	44
28	+	16	=	44
30	+	18	=	48
36	+	20	=	56
52	+	16	=	68

Tab. 13 Insulinbedarf bei zehn Patienten mit chronischer Pankreatitis und insulinbedürftigem Diabetes mellitus

8. Familiäre Diabetesbelastung

Bei insgesamt 18 % der Patienten bestand nach anamnestischen Angaben eine familiäre Diabetesbelastung. Sie war in den einzelnen Diabetesstadien etwa gleich groß. Siehe dazu Tabelle 14.

	erster Verwandtschaftsgrad	zweiter Verwandtschaftsgrad	Häufigkeit
kein Diab. mell. n = 10	1	1	20 %
Grenzbereich n = 7	-	1	14 %
subklin. Diab.mell. n = 10	1	1	20 %
manifeste Diab.mell. a) nicht insulinbed. n = 6	-	1	18 %
b) insulin- bedürftig n = 10	2	-	
Total n = 43	4	4	18 %

Tab. 14 Chronische Pankreatitis - Familiäre Diabetesbelastung
(Erläuterung zu "Verwandtschaftsgrad" siehe dazu Tabelle 7)

D

Diskussion

Seit den klassischen Untersuchungen von v. MEHRING und MINKOWSKI (1889) ist bekannt, daß nach Pankreatektomie ein Diabetes mellitus auftritt. Teilresektionen des Pankreas führen erst dann zum manifesten Diabetes mellitus, wenn die verbliebene Insulinsekretion weniger als 30 % der Norm beträgt. Kleinere Resektionen bewirken zwar eine Einschränkung der Insulinsekretion, gehen aber häufig mit einer noch normalen Glucosetoleranz einher (49).

Auch bei entzündlichen Erkrankungen des Pankreas kann es infolge Destruktionen des Pankreas zu einer herabgesetzten Insulinsekretion bis zum Diabetes mellitus kommen (1, 5, 6, 17, 29, 40). Unter den krankheitsauslösenden Ursachen der akuten Pankreatitis finden sich am häufigsten Erkrankungen der Gallenwege, insbesondere Abflußstörungen von Gallen- und Pankreassekreten, sowie chronischer Alkoholabusus. Seltener Ursachen sind Hyperparathyreoidismus, Mumps, Hyperlipidämie und die therapeutische Applikation von Nebennierenrindenhormonen.

Die ätiologischen Faktoren für die Auslösung einer akuten Pankreatitis (prädisponierende und auslösende Faktoren; allein oder in Kombination) sind Tabelle 15 (nach 66) zu entnehmen. Zu den wichtigsten auslösenden Ursachen der akuten Pankreatitis zählen Erkrankungen der Gallenwege, Steinbildung im Ductus choledochus und pancreaticus sowie Alkoholabusus (3). Auch die in Tabelle 15 unter Punkt 3 und 4 aufgeführten Faktoren lösen häufig eine akute Pankreatitis aus. Demgegenüber sind die unter Punkt 5 bis 17 aufgeführten Ursachen seltener, teilweise handelt es sich um Raritäten. Bei den hier beschriebenen Untersuchungen fand sich bei 51 % der Patienten eine Erkrankung der Gallenwege und in 15,1 % lag Alkoholabusus vor (siehe Tabelle 4). Das entspricht auch den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen anderer Autoren (1, 5, 6, 7, 23, 51, 62, 69).

-
1. Erkrankungen der Gallenwege und der Leber
 2. Alkoholabusus
 3. Verschuß des Pankreasganges oder der Ampulla hepatopancreatica: Choledochussteine, Pankreassteine, Neoplasmen, entzündliche Strikturen, epitheliale Metaplasien, Spasmen, Odeme, entzündliche Veränderungen im Bereich des Sphincter Oddi, Kalzifizierungen
 4. Duodenalbedingte Ursachen: Obstruktion, Duodenitis, Divertikulitis, Pankreas anulare
 5. Infektiös: Parotitis, bakterielle und Virusinfektionen, besondere Hepatitis und infektiöse Mononukleose, Parasiten wie Askariden und andere Wurmerkrankungen, Leptospirose
 6. Endokrine Faktoren: Nebennierenhormone, Hyperparathyreoidismus
 7. Stoffwechselstörungen: Hyperlipämie, Diabetes mellitus, Schwangerschaft, Hämochromatose, akute Porphyrie
 8. Vererbte oder familiäre Pankreatitis
 9. Traumen
 10. Postoperative Pankreatitis: Gastrektomie, Syndrom der zuführenden Schlinge, Operationen im Bereich des Ductus choledochus, operative Cholangiographie und Pankreatographie, Splenektomie, Laparotomie
 11. Allergie
 12. Chemotoxische Substanzen: Methylalkohol, Isoniacid, Chlorothiacid
 13. Kontakterkrankung: peptisches Ulkus
 14. Ernährungsfaktoren
 15. Gefäßerkrankungen (besonders der kleinen Gefäße): atheromatöse Embolien, Polyangitis, Thrombose (Schwartzman-, Arthus-Phänomen)
 16. Kräftige Stimulierung des Sekretinmechanismus in Kombination mit anderen Faktoren (große Mahlzeit nach langem Fasten, Alkohol)
 17. Nervale Faktoren
-

Tab. 15 Ätiologische Faktoren der akuten Pankreatitis
(prädisponierende und auslösende Faktoren; allein
oder in Kombination) (nach 66)

Als Grundprinzip der Pankreatitispathogenese kann die entrapankreatische Aktivierung von Verdauungsenzymen und ihre enzymatische Wirkung im Pankreas (Autodigestion) angesehen werden. Die Auslösung dieser Enzymaktivitäten durch Reflux von Duodenalinhalt oder/und Galle in den Pankreasgang ist lange diskutiert und kürzlich von MC CUTCHEON (47) wieder besonders hervorgehoben worden. Schutzvorrichtungen wie der Sphincter Oddi, die Schleimhautfalten der Vaterschen Papille sowie das Druckgefälle zwischen Pankreas und Duodenum verhindern normalerweise einen Reflux. Durch organische Veränderungen der Papille, funktionelle Störungen der Sphinctermuskulatur, Druckanstiege im Duodenum und durch Steineinklemmungen im gemeinsamen Endstück von Ductus choledochus und Ductus pankreaticus bzw. Galle-reflux in Pankreasgangsystem werden die Schutzvorrichtungen durchbrochen. HANSSON (33) konnte bei Hunden nach Schaffung eines gemeinsamen Ausführungsganges und Stimulierung mit Sekretin und Pankreozymin sogar direkt den Übertritt von Galle ins Pankreas und die nachfolgende Entwicklung einer Pankreasnekrose beobachten.

Der Mechanismus der Enzymaktivierung, die das Substrat der akuten Pankreatitis - interstitielles, entzündliches Ödem und Pankreasnekrose, sekundär Hämorrhagien, Fettgewebsnekrosen, entzündliche Zellinfiltrationen, Abszesse, Sequester oder Zystenbildung (8) - hervorruft, ist nach H. SCHMIDT (64) folgender: Spuren aktivierten Trypsins, die selbst durch die pankreas-eigenen Trypsininhibitoren rasch inaktiviert und dadurch dem Nachweis entzogen werden, führen als initialer Zündfunke zur Aktivierung weiterer Zymogene. Aktivierte Phospholipase A ist dabei durch die Bildung der cytotoxischen Lysophospholipide und der hierdurch ausgelösten Zerstörung der Zellmembranen entscheidend für das Auftreten der Parenchymnekrosen. Die Ausbildung der begleitenden Fettgewebsnekrosen läßt sich sowohl durch die Phospholipase A als auch durch die Lipase erklären. Aktivierte proteolytische Enzyme können darüber hinaus Kapillar- und Gefäßschäden sowie - vorwiegend lokale - Gerinnungsstörungen hervorrufen, die zum Ödem, zu Hämorrhagien und zu Gefäßthrombosen im Pankreas und dessen Umgebung führen.

Diese pathophysiologischen Vorgänge führen jedoch nur relativ selten zu einer wesentlichen Schädigung der endokrinen Zellen des Pankreas. Ein permanent insulinbedürftiger Diabetes mellitus tritt erst bei ausgedehnter Zerstörung des Pankreas auf, wenn die verbliebene Insulinsekretion weniger als 30 % der Norm beträgt (49). Ähnliches gilt auch für das exokrine Pankreas; erst wenn 90 % der Bauchspeicheldrüse ausgefallen sind, entwickelt sich eine Steatorrhoe (19).

Auch bei den hier untersuchten 104 Patienten, bei denen vor Erkrankung an akuter Pankreatitis kein Diabetes mellitus bekannt war, entwickelten nur fünf (4,8 %) Kranke einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Von diesen fünf Patienten starben zwei an den Folgen der Pankreatitis. Dies muß als Hinweis auf die Schwere der Pankreatitis angesehen werden und steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von GÜLZOW und BIBERGEIL (17), sowie HAYDUK (34), daß die Entwicklung eines insulinbedürftigen Diabetes mellitus bei akuter Pankreatitis ein prognostisch schlechtes Zeichen ist.

Insgesamt konnte bei 28,8 % der 104 an akuter Pankreatitis erkrankten Patienten ein Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Bei 15 Patienten (14,4 %) lag ein manifester und in 15 Fällen (14,4 %) ein asymptomatischer Diabetes mellitus vor. Weitere 21 Patienten (20,1 %) hatten eine im Grenzbereich liegende Glucosetoleranz. Diese Zahlen decken sich mit den Untersuchungen anderer Autoren. MARKS und BANK (45) fanden bei 23 % ihrer 159 Pankreatitiskranken eine diabetische Stoffwechsellage. BARTELHEIMER (7) sowie GÜLZOW und BIBERGEIL (31) nehmen an, daß es in 10 bis 30 % zur Zuckerausscheidung im Urin sowie Blutzuckererhöhungen bei Pankreatitis kommt. Nach Untersuchungen von OHLSEN (51) weisen etwa 15 % der an akuter Pankreatitis Erkrankten eine Glucosurie auf, bei schwerverlaufenden Pankreatitiden stieg der Prozentsatz mit Hyperglykämien jedoch bis auf 50 % an.

Bei Klinikaufnahme hatten 32 Patienten Blutzuckerwerte über 130 mg %. Von sieben Patienten mit schwerer Pankreatitis und Blutzuckerwerten über 200 mg % verstarben vier an der akuten Pankreatitis, so daß initial hohe Blutzuckerwerte als prognostisch ungünstig angesehen werden müssen.

Diese Beobachtung wurde auch von GÜLZOW und BIBERGEIL (31) sowie von LASCHEVKER (41) gemacht. Die Letalität des durch eine akute Pankreatitis verursachten Coma diabeticum betrug in ihrem Krankengut 100 %.

Betrachtet man die Altersverteilung der Patienten, so fällt auf, daß die Neigung zur Diabetesmanifestation mit zunehmendem Alter größer wird. Wahrscheinlich ist es bei der Mehrzahl der Kranken durch die Streß-Situation zur Manifestation eines anlagebedingten Diabetes gekommen, wie das auch beim Herzinfarkt, nach Unfällen oder während der Schwangerschaft beobachtet wird. Auch kann angenommen werden, daß bei einem Teil der Patienten schon vor dem Auftreten der akuten Pankreatitis ein bisher nicht diagnostizierter Diabetes mellitus bestand und daß die während des Klinikaufenthaltes vorgenommenen Untersuchungen zur Diagnose führten. Das Alter der fünf männlichen insulinbedürftigen Patienten war mit 42,2 Jahren geringer als das der übrigen Kranken mit Diabetes mellitus. Da bei diesen Patienten auch der klinische Verlauf der akuten Pankreatitis schwerer war, kann angenommen werden, daß eine entzündliche Destruktion der β -Zellen allein oder vorwiegend zum Diabetes führte. Auch MARKS (45) nimmt an, daß mit jedem weiteren akuten Schub einer Pankreatitis die Zahl der Kranken mit passagerer Kohlenhydratstoffwechselstörung größer, die Rückbildung der Kohlenhydratstoffwechselstörung zögernder wird, bis schließlich ein manifester Diabetes resultiert. Im allgemeinen ist aber die Zahl der Diabetiker, bei denen nur oder vorwiegend die akute Pankreatitis Vorläufer und Ursache eines Insulinmangeldiabetes ist, mit etwa 0,5 % niedrig. GÜNTHER (32) hat unter seinen Kranken mit Pankreatitis und gleichzeitigem Diabetes sogar ein Drittel mit familiärer Diabetesbelastung gefunden, womit der Prozentsatz der familiären Belastung ebenso groß war, wie in seinem Gesamtkrankengut an Diabetikern.

Bei den hier untersuchten Patienten mit akuter und rezidivierender akuter Pankreatitis traten klinische Besonderheiten des Diabetes mellitus nicht auf. Allerdings gab die Pankreatitis selbst mehrmals Anlaß zu schwierigen therapeutischen Entscheidungen.

Die gelegentlich von anderen Autoren (28) beobachteten spontanen Hypoglykämien, besonders nach alkoholbedingten Pankreatitiden, wurden im eigenen Krankengut nicht beobachtet.

Für die acht Kranken mit schon bekanntem Diabetes mellitus war die akute Pankreatitis eine zusätzliche schwere Erkrankung. Bei drei dieser Patienten kam es zu einer Stoffwechselsverschlechterung. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, daß die Unterscheidung zwischen akuter Pankreatitis und einer diabetischen Acidose insbesondere beim Vorliegen abdomineller Symptome, diagnostische Schwierigkeiten bereiten kann, da die Serumamylase beim Coma diabetikum auch bei fehlenden Zeichen für eine akute Pankreatitis erhöht sein kann.

Nach der Definition der Marseiller-Pankreasgruppe (60) ist der entscheidende Unterschied zwischen akuter und rezidivierender akuter Pankreatitis einerseits und chronischer und chronisch rezidivierender Pankreatitis andererseits, daß die akute Form dieser Erkrankung in der Regel ohne Folgen ausheilt, während die chronische Pankreatitis progredient ist und zu bleibenden Organzerstörungen führt, selbst wenn die primären Ursachen der Pankreatitis ausgeschaltet sind. Die chronische Pankreatitis kann primär - chronisch und chronisch rezidivierend progredient verlaufen oder aus einer akuten Pankreatitis hervorgehen. Das hervorstechendste anatomische Merkmal der chronischen Pankreatitis ist eine fortschreitende, fokale, segmentale oder diffus tryptische Parenchymnekrose der Acinuszellen und in geringem Umfang der Langerhansschen Inseln (1, 8, 20, 60). Es resultiert eine Fibrosierung bzw. Sklerosierung und in schweren fortgeschrittenen Fällen zu pathogenetisch noch nicht restlos geklärten Verkalkungen im Pankreas. Es finden sich demnach chronische Pankreatitiden mit und ohne Verkalkung. Bei der kalzifizierenden Pankreatitis handelt es sich nicht um eine Sonderform der chronischen Pankreatitis, lediglich die Funktionsausfälle sind etwas ausgeprägter. Wahrscheinlich ist die kalzifizierende chronische Pankreatitis nur ein Spätzustand der chronisch- und chronisch rezidivierenden Pankreatitis.

Die Ätiologie der kalzifizierenden oder nicht kalzifizierenden chronischen Pankreatitis ist in der Hauptsache durch Erkrankung der Gallenwege und/oder durch chronischen Alkoholabusus bedingt. Bei den hier untersuchten Patienten lag in 65 % chronischer Alkoholabusus vor, in 7 % war die Ursache eine Erkrankung der Gallenwege. Bei weiteren 7 % der Patienten lagen sowohl Alkoholabusus als auch Gallenwegserkrankungen vor und in 21 % der Fälle konnte die Ursache nicht sicher geklärt werden.

Die kalzifizierende Form der chronischen Pankreatitis scheint in Südfrankreich und in Südafrika häufiger vorzukommen als in Westeuropa oder den Vereinigten Staaten. SARLES und Mitarbeiter (62) in Südfrankreich und MARKS und Mitarbeiter (45, 46) in Südafrika sahen kalzifizierende Pankreatitiden praktisch nur bei Patienten mit hohem Alkoholkonsum. Als Ursache der kalzifizierenden Pankreatitis wird von ihnen der chronische Alkoholabusus angesehen. CREUTZFELDT (17) und SCHMIDT (64) in Deutschland, COMFORT und GAMBILL (15, 27) in den Vereinigten Staaten kamen dagegen zu anderen Ergebnissen. CREUTZFELDT fand bei 20 Patienten mit chronisch-kalzifizierender Pankreatitis als Ätiologie folgende Ursachen:

Folgezustand nach akuter Pankreatitis	10 %
Cholelithiasis	20 %
Alkoholinduziert	45 %
Unbekannt	25 %

Bei den eigenen Kranken lag der Alkoholabusus als wichtigster ätiologischer Faktor bei der chronischen Pankreatitis mit und ohne Verkalkung mit 63 % bzw. 67 % etwa gleich hoch.

Die bleibende Gewebsnekrose, die das morphologische Substrat der chronischen Pankreatitis ist, bleibt nicht auf das exokrine Gewebe der Bauchspeicheldrüse beschränkt, sondern erfaßt auch in wechselndem Umfang das endokrine Drüsengewebe. Hierdurch ist die beobachtete langsame Verschlechterung der Glucose-toleranz bei einigen der untersuchten Patienten mit chronisch-rezidivierender Pankreatitis erklärt. Je nach Schwere, Umfang und Progredienz des entzündlichen nekrotisierenden Prozesses, kommt es zu einer fortschreitenden Verschlechterung sowohl der endokrinen als auch der exokrinen Pankreasfunktion (19).

Allerdings liegt bei den meisten Patienten kein absoluter Insulinmangel vor.

Durch Stimulierung der Insulinsekretion bei Patienten mit chronischer Pankreatitis konnte ein Anstieg des Seruminsulinspiegels auf etwa das Zweifache des Ausgangswertes erzielt werden, aber der Anstieg war signifikant geringer als bei gesunden Kontroll-Personen (2, 11, 36, 53). Die objektivierten relativ geringen Insulinreserven reichen aber offenbar zur Aufrechterhaltung eines normalen Glucosegleichgewichtes nicht aus, so daß ein Diabetes mellitus auftritt. Der Diabetes mellitus ist demnach bei der chronisch- und chronisch-rezidivierenden Pankreatitis häufiger als bei der akuten Form der Pankreatitis.

Von den 43 Patienten mit chronischer Pankreatitis hatten 60,4 % einen Diabetes mellitus. 23,3 % (zehn Patienten) waren insulinbedürftig, 13,8 % nicht insulinbedürftig und bei weiteren zehn Patienten (23,3 %) konnte ein subklinischer Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Weiterhin hatten noch 16,3 % der Patienten eine im Grenzbereich liegende Glucosetoleranz. Nur zehn Patienten (23,3 %) wiesen eine normale Glucosetoleranz auf. Von den Patienten mit nicht kalzifizierender Pankreatitis bekamen 50 % einen Diabetes mellitus, während von den Kranken mit kalzifizierender Pankreatitis 73,7 % einen Diabetes entwickelten. Auch der Anteil der insulinbedürftigen Kranken lag bei den Patienten mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis erheblich höher. Das entspricht auch den Erfahrungen anderer Autoren (17, 40, 52, 61).

Bei 18 % der Patienten ließ sich in der Anamnese eine familiäre Diabetesbelastung ermitteln. Signifikante Unterschiede in den einzelnen Gruppen der Diabetesstadien konnten nicht festgestellt werden. Sowohl für die Patienten ohne Diabetes mellitus als auch für die mit manifestem Diabetes lag der Prozentsatz der familiären Belastung nahezu gleich hoch. Die Behandlung des Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis war bei den untersuchten Patienten unproblematisch. Lediglich bei akuten Schüben der Pankreatitis kann die Insulin-Therapie bei Nahrungskarenz Schwierigkeiten bereiten.

Bei den hier untersuchten Patienten lag der mittlere Insulinbedarf bei 41 I.E. pro Tag (24 - 68 I.E. pro Tag). Der durchschnittliche Insulinbedarf beim pankreatektomierten Patienten lag nach Untersuchungen von CREUTZFELDT (16) bei 32 I.E. (20 - 40 I.E. pro Tag). Einige eigene Kranke hatten einen geringeren Insulinbedarf, der wahrscheinlich zum Teil auf den noch vorhandenen Insulinreserven der Patienten beruht. Andererseits muß berücksichtigt werden, daß viele Kranke mit chronischer Pankreatitis in schlechtem Ernährungszustand sind und daß nur in Ausnahmefällen eine hochkalorische Kost toleriert wird. Sowohl das niedrige Körpergewicht als auch die geringe Kalorienzufuhr haben einen Einfluß auf den Insulinbedarf.

Der Diabetes mellitus bei chronischer und chronisch-rezidivierender Pankreatitis ist als Beispiel einer erworbenen β -Zell-Insuffizienz anzusehen. Er stellt damit ein wertvolles Modell zur Untersuchung der Folgen eines erworbenen Insulinmangels beim Menschen dar. Die früher vertretene Ansicht, daß Komplikationen der Zuckerkrankheit beim pankreopriven Diabetes sehr selten auftreten, kann nicht aufrecht erhalten werden (16, 17, 31, 34, 42, 62). Die meist nur kurze Beobachtungszeit solcher Patienten, die früher eine schlechtere Prognose hatten, reichte zur Entwicklung von diabetischen Komplikationen nicht aus. Für die Entwicklung diabetischer Komplikationen, wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie gilt lediglich, daß die Dauer des Diabetes von entscheidender Dauer ist (16). LUNDBAEK (42) fand bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus bei Patienten in 4 % der Fälle eine diabetische Retinopathie. Nach 15 - 20 Jahren Diabetesdauer hatten fast alle Patienten eine Retinopathie. Andere Autoren kamen grundsätzlich zu gleichen Ergebnissen.

CREUTZFELDT (16) fand allerdings in der Literatur bei zehn Patienten, die länger als fünf Jahre (sieben davon sogar länger als zehn Jahre) pankreatektomiert waren in nur zwei Fällen Angaben über eine diabetische Retinopathie und nur in einem Fall eine diabetische Nephropathie. Dies läßt die Überlegung zu, ob ein für die Entstehung der Mikroangiopathie wichtiger Faktor weniger zur Wirkung kommt.

Neben anderen Faktoren, wie kurzer Überlebenszeit, kommt vor allem die fettarme Ernährung und die verminderte Fettresorption durch Maldigestion in Betracht. Viele Patienten mit chronischer Pankreatitis haben aufgrund der schlechteren Fettresorption niedrige Cholesterin-, Phospholipid- und Triglyceridwerte im Serum. Das entspricht auch den Beobachtungen bei Patienten mit Sprue-Syndrom und Diabetes mellitus, bei denen ebenfalls durch langgehende Malabsorptionszustände mit Steatorrhoe das Auftreten von diabetischen Komplikationen verhindert wurde (58).

Über die Häufigkeit der Diabetiker mit sekundärem Diabetes mellitus durch Pankreatitiserkrankung läßt sich nur schwer eine genaue Angabe machen. GÜNTHER (32) sah unter 10.000 Diabetikern etwa 500 Patienten, bei denen die Zuckerkrankheit wahrscheinlich sekundär entstanden ist. KOCH (40) nimmt eine Zahl von ein bis fünf Prozent unter den Diabetikern an.

E Ergebnisse bei idiopathischer Hämochromatose

Den diagnostischen Anforderungen, die eingangs dargestellt wurden, entsprachen 38 Patienten.

1. Altersverteilung

Die Altersverteilung der Patienten mit idiopathischer Hämochromatose ist in Tabelle 16 dargestellt. Es handelt sich um 34 Männer und vier Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 50,0 (27 - 77) Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen lag mit 56,5 (47 - 65) Jahren höher als das der Männer mit 49,2 (27 - 77) Jahren.

	♂ n=34	♀ n=4	Gesamt n=38
kein Diabetes mellitus n = 2	57,5 (54-61)	-	57,5 (54-61)
Grenzbereich n = 3	36,3 (27-44)	-	36,3 (27-44)
subklinischer Diabetes mellitus n = 6	50,0 (33-62)	56,0 (56)	51,0 (33-62)
manifeste Diabetes mellitus			
a) nicht insulinbedürftig n = 9	49,2 (34-57)	-	49,2 (34-57)
b) insulinbedürftig n = 18	48,9 (38-77)	56,6 (47-65)	50,2 (38-77)
Total n = 38	49,2 (27-77)	56,5 (47-65)	50,0 (27-77)

Tab. 16 Alter und Geschlechtsverteilung von 38 Patienten mit Hämochromatose mit und ohne Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

2. Symptome

Neben den oben angegebenen Hauptsymptomen fand sich in 32 Fällen (84 %) ein schmutzig grau-braunes Hautkolorit. Bei 37 Patienten (97 %) war eine Lebervergrößerung festzustellen. In 20 Fällen (53 %) fanden sich Symptome von seiten des Herzens, wie Arrhythmien oder Erregungsrückbildungsstörungen. Die vier weiblichen Patienten befanden sich in der Menopause.

3. Kohlenhydratstoffwechsel

Die Diabetes Häufigkeit bei Hämochromatose geht aus Tabelle 17 hervor. Bei 27 Kranken (70 %) lag ein manifester Diabetes mellitus vor, der in 18 Fällen (46 %) insulinbedürftig und in neun Fällen (24 %) nicht insulinbedürftig war. Sechs Patienten (16 %) hatten einen subklinischen Diabetes mellitus. Dreimal (8 %) konnte ein Diabetes mellitus weder ausgeschlossen und bewiesen werden (Grenzbereich). Bei zwei Patienten (6 %) bestand eine normale Glucosetoleranz.

n = 38 (100 %) { ♂ 34 ♀ 4	2 (6 %) kein Diabetes mellitus	
	3 (8 %) Grenzbereich	
	6 (16 %) subklinischer Diabetes mellitus	
	27 (70 %) manifester Diab. mell.	9 (24 %) nicht insulinbedürftiger Diabetes mellitus 18 (46 %) insulinbedürftiger Diabetes mellitus

Tab. 17 Hämochromatose - Diabetes Häufigkeit

4. Insulindosis

Der Insulinbedarf der 18 insulinbedürftigen Hämochromatose-kranken ist Tabelle 18 zu entnehmen. Er betrug im Durchschnitt bei Entlassung 49,5 I.E. pro Tag. Elf Patienten wurden mit zwei Insulininjektionen pro Tag behandelt, bei sieben Patienten genügte eine einmalige Insulingabe (eines Intermediär-Insulins) pro Tag.

Hämochromatose-Insulinpflichtiger Diabetes mellitus n = 18

Mittlere Insulindosis/Tag: 49,5 I.E.

11 x 2 Inj./Tag; 7 x 1 Inj./Tag

Insulindosis in I.E.

morgens	+	abends	=	gesamt
28	+	Ø	=	28
28	+	Ø	=	28
32	+	Ø	=	32
32	+	Ø	=	32
40	+	Ø	=	40
40	+	Ø	=	40
24	+	16	=	40
44	+	Ø	=	44
28	+	16	=	44
28	+	16	=	44
32	+	20	=	52
36	+	16	=	52
48	+	12	=	60
40	+	24	=	64
40	+	24	=	64
48	+	24	=	72
52	+	20	=	72
44	+	40	=	84

Tab. 18 Insulinbedarf bei 18 Patienten mit idiopathischer Hämochromatose und insulinbedürftigem Diabetes mellitus

5. Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes mellitus

Tabelle 19 zeigt den Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes mellitus im Vergleich zur Hämochromatose. Bei 36 Patienten war oder wurde ein Diabetes mellitus (einschließlich Grenzbereich) festgestellt. In 13 Fällen (34 %) wurde die Zuckerkrankheit vor Erkennung der Hämochromatose diagnostiziert, sie trat ein bis dreizehn Jahre vor der Hämochromatose auf. Bei 14 Patienten (37 %) wurde die Diagnose Diabetes mellitus und Hämochromatose gleichzeitig gestellt. Bei sechs Kranken (16 %) wurde erst nach Feststellung der Hämochromatose eine diabetische Stoffwechsellage erkannt, die Zeitdifferenz betrug ein bis vierzehn Jahre nach Erkennung der Grundkrankheit.

Unter den 38 Hämochromatosekranken fanden sich 36 Patienten mit einem Diabetes mellitus (mit Grenzbereich). Bei Erkennung der Grundkrankheit lag bei 27 Patienten (70 %) bereits ein manifester Diabetes mellitus vor.

-
- a) Diabetes mellitus vor Hämochromatose n = 13 (34 %)
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5, 9, 9, 10, 10, 13 Jahre)
- b) Gleichzeitig n = 14 (37 %)
- c) Diabetes mellitus nach Hämochromatose n = 6 (16 %)
(1, 1, 4, 8, 12, 14 Jahre)
- d) Im Grenzbereich liegende Glucosetoleranz n = 3
normale Glucosetoleranz n = 2 } (13 %)
-

Tab.19 Zeitpunkt der Diagnose (in Jahren) des Diabetes mellitus und der Hämochromatose bei 38 Patienten

Die anamnestisch angegebene familiäre Diabetesbelastung betrug insgesamt 29 %. Mit 30 % lag bei den Patienten mit manifestem Diabetes mellitus am häufigsten eine familiäre Belastung vor (siehe Tabelle 20).

	erster Verwandtschaftsgrad	zweiter Verwandtschaftsgrad	Häufigkeit
kein Diab. mell. n = 2	-	-	
Grenzbereich n = 3	1	-	
subklin. Diab.mell. n = 6	1	1	
manifeste Diab. mell. a) nicht insulinbed. n = 9	2	1	30 %
b) insulin- bedürftig n = 18	3	2	
Total n = 38	7	4	29 %

Tab. 20 Familiäre Diabetesbelastung bei 38 Patienten mit idiopathischer Hämochromatose
(Erläuterung zu "Verwandtschaftsgrad" siehe dazu Tab. 7)

Als diabetesspezifische Komplikationen konnte bei zwei Patienten eine Retinopathia diabetica nachgewiesen werden. Die Diabetesdauer betrug bei diesen Patienten fünf bzw. neun Jahre.

6. Insulinresistenz

Ein Patient (H.Gr., Kr. Blatt Nr. 1039-73) entwickelte im Verlauf der Erkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit einer akuten Lebererkrankung eine Insulinresistenz. Die antikörperbedingte Bindungskapazität des Serums für Rinderinsulin betrug 170 E/l, für Schweineinsulin 238 E/l (Normal: unter 40 E/l). Durch Behandlung mit hohen Dosen eines Cortisonpräparates sowie vorübergehend mit 700 I.E. Altinsulin pro Tag konnte ein Rückgang der antikörperbedingten Bindungskapazität des Serums auf 70 E/l für Rinderinsulin und 170 E/l für Schweineinsulin erreicht werden. Parallel dazu kam es zu einer Normalisierung des Bilirubins im Serum, der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase. Zum Zeitpunkt des höchsten Insulinbedarfes wurden folgende, auf die akute Lebererkrankung hinweisende Labor-Befunde erhoben: Bilirubin 6,3 mg %, davon 4,3 mg % direktes, SGOT 200 U/l, SGPT 86 U/l, alkalische Phosphatase 76 U/l (normal bis 40 U/l).

Bei einem anderen Patienten (W.Wie. Kr. Blatt Nr. 1086-73) konnte trotz der Behandlung mit morgens 50 I.E. und abends 30 I.E. eines Intermediärinsulins keine ausreichende Einstellung des Diabetes mellitus erreicht werden. Die wegen des relativ hohen Insulinbedarfes vorgenommene Bestimmung der Insulinantikörper ergab stark erhöhte Werte (antikörperbedingte Bindungskapazität des Serums für Rinderinsulin 1400 E/l, für Schweineinsulin 2600 E/l). Im weiteren Verlauf der stationären Behandlung kam es unter einer Therapie mit drei Insulininjektionen pro Tag (morgens und mittags Altinsulin, abends Intermediärinsulin) zu einer Toleranzverbesserung für Insulin. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung war der Diabetes mit morgens 44 I.E. Altinsulin und abends 40 I.E. eines Intermediärinsulins ausreichend eingestellt.

F Diskussion

Die idiopathische Hämochromatose ist v. RECKLINGHAUSEN Ende des letzten Jahrhunderts als eigene Erkrankung beschrieben worden (56). Sie wurde allerdings schon 1865 durch TROUSSEAU erwähnt, der die Krankheit mit seinen typischen Symptomen als "diabete broncé" bezeichnete.

Wie schon anfangs erwähnt, ist die idiopathische Hämochromatose ein seltenes Leiden. Sie tritt je nach Autor und Lokalisation in einer Häufigkeit von 0,001 - 0,1 % in der Bevölkerung auf (68). MÜTING (48) hat unter 7.000 Diabetikern 14 Patienten mit idiopathischer Hämochromatose beobachtet, wobei zu bedenken ist, daß Diabetiker schon ein ausgewähltes Patientengut darstellen. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch nicht geklärt. Die Hämochromatose konnte in vielen Fällen als familiäre Stoffwechselerkrankung erkannt werden, deren Vererbungsmodus, mit variabler Penetranz, autosomal dominant ist (13). In den gleichen Familien kommen sowohl Patienten mit dem Vollbild einer Hämochromatose wie auch klinisch und funktionell gesunde Mitglieder vor, die lediglich ein erhöhtes Serumeisen aufweisen. Männer erkrankten viel häufiger als Frauen, da bei den weiblichen Patienten durch Menstruation erhebliche Eisenverluste auftreten. Auch bei den hier dargestellten Patienten war das Verhältnis Männer zu Frauen 34 zu 4. Die vier Frauen befanden sich in der Menopause.

Die erhöhte Eisenresorption bei normaler Utilisation und konstanter Ausscheidung ist die unmittelbare Ursache der Eisenspeicherkrankheit. Obwohl eindeutig feststeht, daß vermehrt Eisen resorbiert wird, konnten die Ursachen und der Mechanismus der erhöhten Eisenresorption nicht geklärt werden. Es hat sich bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen (39) immer wieder gezeigt, daß bei der Hämochromatose die stärkste Eisenablagerung in der Leber erfolgt; danach folgen Pankreas, das reticuloendotheliale System, die Darmmucosa, die Haut und das Herz. Gleichzeitig liegt ein fibrotischer oder zirrhotischer Umbau der Leber vor. Bei den hier untersuchten Patienten fand sich in 84 % der Fälle das typische schmutzig grau-braune Hautkolorit.

Neben der Hautpigmentation und der Leberzirrhose ist der Diabetes mellitus eines der klassischen klinischen Symptome der Hämochromatose, der in der Literatur mit etwa 40-70 % angegeben wird (siehe Tabelle 21).

Autoren	Zahl der Patienten	Diabeteshäufigkeit manifest und subklinisch
Sheldon (1935)	311	78 %
Butt u. Wilder (1938)	30	87 %
Bell (1955)	215	14 %
Becker u. Miller (1960)	52	42 %
Wöhler (1964)	1500	76,2 %
Dymock (1971)	115	74 %
Scuro (1973)	51	68 %
Stocks u. Powell (1973)	33	63 %
Müting et al. (1974)	45	77 %
eigenes Patientengut	38	86 %

Tab. 21 Diabeteshäufigkeit bei idiopathischer Hämochromatose
(ergänzt nach DYMOCK et. al. (22))

Bei den hier untersuchten Patienten lag in 70 % ein manifester und in 16 % ein subklinischer Diabetes mellitus vor. Aus Tabelle 17 geht hervor, daß nur fünf Patienten keine sicher nachweisbare Kohlenhydratstoffwechselstörung hatten. Es erhebt sich die Frage, ob es sich um einen echten sekundären Diabetes mellitus oder um eine Diabetesmanifestation bei einer primären Stoffwechselerkrankung handelt. Betrachtet man den Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes in zeitlicher Korrelation zur Erkennung der Hämochromatose (siehe Tabelle 19), so ist festzustellen, daß der Diabetes in 71 % der Fälle vor oder gleichzeitig mit der Hämochromatose diagnostiziert wurde. Der Diabetes wurde zwischen ein und dreizehn Jahren vor der Hämochromatose entdeckt.

Bei sechs Patienten (16 %) wurde der Diabetes erst nach Feststellung der Hämochromatose diagnostiziert, und zwar zwischen ein und vierzehn Jahren später.

Welche der beiden Erkrankungen - Diabetes mellitus oder Hämochromatose - früher festgestellt wird, hängt natürlich vom Umfang der Untersuchungen und Kenntnis bzw. Erkennung der Eisenspeicherkrankheit ab. In der überwiegenden Zahl der Fälle trat die klinische Symptomatik des Diabetes mellitus gleichzeitig oder vor Entdeckung der Hämochromatose auf, seltener wird die Hämochromatose vor dem Diabetes mellitus diagnostiziert. Das Durchschnittsalter der Patienten mit idiopathischer Hämochromatose betrug bei den Männern 49,2 Jahre und bei den Frauen 56,5 Jahre. Das ermittelte Durchschnittsalter entspricht dem in der Literatur angegebenen Manifestationsalter (siehe Tabelle 16).

Die familiäre Diabetesbelastung lag bei den hier untersuchten Patienten mit 29 % recht hoch. Das entspricht auch Untersuchungen von DYMOCK und WILLIAMS (22) sowie denen von STOCKS und POWELL (67), die bei 25 % bzw. 24 % ihrer Hämochromatosekranken mit Diabetes mellitus eine familiäre Diabetesbelastung nachwiesen. Bei den Patienten mit Hämochromatose ohne Diabetes mellitus lag die familiäre Diabetesbelastung bei 4 % und damit etwa im Bereich, den normale Kontrollpersonen ohne Diabetes als familiäre Diabetesbelastung aufweisen. BALCERZAK (4) konnte bei Untersuchungen von Verwandten Hämochromatosekranker, die aber selbst keine erhöhte Eisenspeicherung bzw. keine Hämochromatose hatten, sogar bei 47 % einen klinischen oder subklinischen Diabetes nachweisen. Die familiäre, genetisch festgelegte Diabetesbelastung liegt somit bei Hämochromatosekranken ebenso hoch wie bei Diabetikern ohne Hämochromatose. Wahrscheinlich ist die Diabetesmanifestation bei Hämochromatose weitgehend auf die genetisch bedingte Anlage zur Glucosetoleranzstörung zurückzuführen (70).

Über die Pathogenese des Diabetes mellitus bei der Hämochromatose bestehen unterschiedliche Auffassungen.

Bis vor wenigen Jahren wurde als Ursache für die Entstehung eines Diabetes mellitus allein die starke Eisenspeicherung in den endokrinen Zellen der Bauchspeicheldrüse verantwortlich gemacht (22, 24, 25). Gegen diese Auffassung sprechen jedoch mehrere Gründe:

1. Auch bei Patienten mit Hämochromatose ohne Diabetes mellitus sind die Eisenablagerungen im Pankreas von gleichem Ausmaß wie bei Kranken mit Diabetes mellitus. Zwischen der Schwere der Eisenablagerungen und der diabetischen Stoffwechsellage besteht keine Korrelation (4, 12, 43, 55).
2. Bei der sekundären Hämochromatose (Hämosiderose), z.B. nach Hämolyse, Bluttransfusionen, Leberzirrhose und Eisenverwertungsstörungen tritt eine diabetische Stoffwechsellage nur selten auf (10, 21, 30, 43, 67).
3. Bei Verwandten von Hämochromatosekranken, die keine vermehrte Eisenablagerung, kein erhöhtes Serumeisen und keine Leberzirrhose aufweisen, dürfte die Erkrankung an Diabetes mellitus nicht höher liegen als im Durchschnitt der Bevölkerung. Dies entspricht aber, wie bei der familiären Diabetesbelastung gezeigt wurde, nicht den Tatsachen (4, 22, 67).

Allerdings kann es auch nach starker Eisenablagerung im Pankreas zu einer Schädigung von Langerhansschen Inseln mit verminderter und verzögerter Insulinsekretion kommen (12, 67). Für eine mögliche Bedeutung der Diabetesentstehung durch Eisenablagerung im Pankreas ist folgendes anzuführen, daß es nach einer konsequenten Aderlasstherapie bei einem Teil der Patienten zu einer deutlichen Besserung der diabetischen Stoffwechsellage kommt. So sahen DYMOCK et al. (21) bei 42 % ihrer Patienten nach konsequenter Eisenentzugstherapie durch Aderlässe eine Verminderung des Insulinbedarfs, wobei sogar bei vier ihrer Patienten kein Insulin mehr notwendig war. Bei dem hier beschriebenen Patientengut konnte bei drei von zwölf regelmäßig mit Aderlässen behandelten Patienten die Insulindosis wesentlich herabgesetzt werden. Bei den anderen Patienten hatte die allerdings nicht immer konsequent durchgeführte Aderlasstherapie keine deutlich erkennbare Wirkung auf den Diabetes mellitus.

STOCKS und POWELL (67) sahen keine großen Unterschiede der Plasma-Insulinkurven vor und nach Aderlass- bzw. Eisen-entzugstherapie bei Hämochromatosekranken. Wahrscheinlich hat die Eisenentzugstherapie nur in den Einzelfällen einen Erfolg auf die diabetische Stoffwechsellage ausgeübt, in denen es noch nicht zu einer schweren und irreversiblen Schädigung der endokrinen Zellen der Bauchspeicheldrüse gekommen ist.

Als weiterer wichtiger pathogenetischer Faktor für den Diabetes mellitus bei Hämochromatose muß die Leberzirrhose in Betracht gezogen werden. Bei chronischen Lebererkrankungen sowie bei Leberzirrhose kommt es häufig zu Glucosetoleranzstörungen und zum manifesten Diabetes mellitus. CREUTZFELDT (18) fand bei elf Prozent der Zirrhosekranken einen Diabetes mellitus, andere Autoren sahen einen noch höheren Anteil an Diabetikern bei Leberzirrhose (18, 21, 22, 48, 57, 63, 67). Für die pathogenetische Bedeutung der Zirrhose bei der Diabetesmanifestation spricht nach STOCKS und POWELL (67) folgendes, daß bei Hämochromatosekranken genauso wie bei Patienten mit Leberzirrhose eine verminderte Kohlenhydrattoleranz und eine geringere Insulinempfindlichkeit bzw. Insulinansprechbarkeit besteht als bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Die Ursache dafür ist unklar, es wird eine erhöhte Insulinresistenz und ein verzögerter Insulinabbau in der Leber diskutiert. Es werden demnach die verminderte Insulinempfindlichkeit bei Leberzirrhose und die geringere Insulinsekretion durch Schädigung der β -Zellen durch Fibrose und/oder Eisen als Hauptursache für den Diabetes mellitus angesehen. Demgegenüber sind BIERENS DE HAAN et al. (12) nach ihren Untersuchungen an Verwandten von Hämochromatosekranken der Ansicht, daß diese zwar ebenfalls eine verzögerte Insulinsekretion haben, die sich aber im Gegensatz zu Befunden von STOCKS und POWELL (67) nicht vom Sekretionsmuster des "maturity onset diabetes" unterscheidet, bei dem nach Glucosebelastung eine verzögerte und verminderte Insulinsekretion auftritt (14, 50).

In Übereinstimmung mit BALZERZAK (4) sowie BIERENS DE HAAN (12) kann man wegen der deutlichen Unterschiede in der Insulinsekretion bei Hämochromatose und Leberzirrhose und wegen des ungleich häufigeren Auftretens eines Diabetes mellitus bei Hämochromatose in ca. 40 - 80 % gegenüber Leberzirrhose in ca. 11 - 30 % der Fälle sowie der hohen familiären Diabetesbelastung von Hämochromatosekranken annehmen, daß die genetische Belastung in erster Linie für den Diabetes mellitus bei Hämochromatose verantwortlich ist. Dies schließt eine Mitwirkung der Lebererkrankung sowie der Eisenablagerungen im Pankreas bei der Diabetesmanifestation der Hämochromatose jedoch nicht aus.

Auch die Entwicklung und Art der Komplikationen, wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie, unterscheiden sich nicht wesentlich von denen, die beim primären hereditären Diabetes mellitus auftreten (9, 12, 21, 30, 35). Früher wurde angenommen, daß die Zuckerkrankheit bei Hämochromatose keine diabetestypischen Komplikationen auslöst. Dies lag sicherlich an der kurzen Lebenserwartung Hämochromatosekranker. Die Fünfjahresüberlebensrate unbehandelter Patienten betrug nur 12 % (71). Auch bei Hämochromatose hängt jedoch das Auftreten der Komplikationen entscheidend von der Dauer des Diabetes mellitus ab (9, 16). DYMOCK (21) fand bei 22 % von 115 Patienten mit idiopathischer Hämochromatose Komplikationen des Diabetes. BECKER (63) beobachtete bei sieben von 22 Fällen von Hämochromatose mit Diabetes mellitus das Vorkommen von diabetischer Glomerulosklerose, während bei 30 Hämochromatosen ohne Diabetes in keinem Fall eine Glomerulosklerose zu finden war. Bei den hier untersuchten Patienten trat in zwei Fällen fünf bzw. neun Jahre nach Beginn des Diabetes eine Retinopathia diabetica auf.

Die Therapie des Diabetes mellitus ist in der Regel unproblematisch. Im eigenen Patientengut waren 18 Diabetiker insulinbedürftig. Die mittlere Insulindosis lag bei 49,5 I.E. pro Tag. Von den regelmäßig mit einer Aderlasstherapie behandelten zwölf Patienten konnte bei drei Patienten ein Rückgang der Insulindosis festgestellt werden. Eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellaage nach Aderlasstherapie wurde auch von anderen Autoren mitgeteilt (4, 21, 22, 44, 48, 54, 67, 71).

In der Literatur sind mehrfach Insulinresistenzen beschrieben worden wie sie auch bei einem der hier untersuchten Patienten auftrat, wobei sehr hohe Insulindosen benötigt wurden und die antikörperbedingte Bindungskapazität für Rinder- und Schweineinsulin stark erhöht war (24, 43). Die Ätiologie dieser Komplikationen ist nicht geklärt. Vielfach spielen z.B. akute Erkrankungen der Leber, wie dies auch bei dem hier beschriebenen Patient der Fall war, eine Rolle (22, 57, 67). Durch Steroidbehandlung kam es zu einem Abfall der Antikörper und zu einer Verminderung des Insulinbedarfs. Gleichzeitig normalisierten sich auch die auf eine akute Lebererkrankung hinweisenden Laborwerte.

Zusammenfassung

Von 112 Patienten mit akuter und rezidivierender akuter Pankreatitis hatten 57 Patienten (51 %) eine Gallenwegs- und/oder Gallenblasenerkrankung, bei 17 Patienten (15 %) bestand Alkoholabusus. Bei Frauen stand die Cholelithiasis, bei Männern der Alkohol ätiologisch im Vordergrund. Bei 38 Patienten (34 %) blieb die Ursache unklar. Acht von 112 Kranken hatten bereits vor der akuten Pankreatitis einen Diabetes mellitus, davon kam ein Patient im Coma diabeticum und zwei Patienten kamen im Präcoma diabeticum zur Aufnahme. Von sieben Patienten mit Blutzuckerwerten über 200 mg % bei Beginn der Pankreatitis starben vier. Bei je 15 Patienten (14 %) war ein manifester und ein subklinischer Diabetes mellitus nachweisbar. Von den 15 Patienten mit manifestem Diabetes wurden fünf insulinbedürftig.

43 Patienten erkrankten an chronischer und chronisch rezidivierender Pankreatitis. Als auslösende Ursache wurde bei 28 Patienten (65 %) chronischer Alkoholabusus (über 100 g Alkohol täglich) festgestellt. Bei drei Patienten (7 %) war eine Gallenwegserkrankung die auslösende Ursache, bei drei weiteren Patienten (7 %) waren beide Faktoren auslösend. Bei neun Kranken (21 %) ließ sich keine eindeutige Ursache ermitteln. Bei insgesamt 26 der 43 Patienten trat ein Diabetes mellitus auf; er war in zehn Fällen nur durch Glucosetoleranzteste erkennbar. 16 Patienten hatten einen manifesten Diabetes, der in sechs Fällen diätetisch eingestellt und in zehn Fällen insulinbedürftig war.

Bei den Patienten mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis lag in 73,7 % der Fälle und bei den Kranken mit chronisch nicht kalzifizierender Pankreatitis in 50 % der Fälle ein Diabetes mellitus vor. Die mittlere Insulindosis betrug 41 I.E. pro Tag. Diabetesspezifische Komplikationen kommen auch beim sekundären Diabetes infolge Pankreatitis vor. Aus verschiedenen Ursachen sind sie aber nicht so häufig.

Von 38 Patienten mit idiopathischer Hämochromatose lag bei 33 Patienten (86 %) ein Diabetes mellitus vor, der in 16 % subklinisch und in 70 % manifest war.

18 Patienten waren insulinbedürftig. Der Diabetes mellitus bestand in 34 % der Fälle schon vor der Hämochromatose, in 37 % wurden Diabetes und Hämochromatose gleichzeitig festgestellt. Die familiäre Diabetesbelastung betrug 29 %. Der mittlere Insulinbedarf lag bei 49,5 I.E. pro Tag. Bis auf eine Ausnahme, bei der eine Insulinresistenz im Gefolge einer akuten Lebererkrankung auftrat, war die Insulintherapie problemlos. Als typische diabetesspezifische Komplikationen konnte bei zwei Patienten eine Retinopathia diabetica nachgewiesen werden. Auch bei Hämochromatose werden Diabeteskomplikationen unter bestimmten Voraussetzungen gesehen. Konsequente Aderlasstherapie kann zur klinischen Besserung des Diabetes mellitus führen. Der Diabetes mellitus bei Hämochromatose ist wahrscheinlich in erster Linie genetisch bedingt, zusätzlich können starke Eisenablagerungen im Pankreas sowie die Leberzirrhose Ursachen für eine verminderte Insulinempfindlichkeit sein.

Literaturverzeichnis

- 1 AMMAN, R.:
Die Differentialdiagnose zwischen akut-reversibler
und chronisch-progressiver Pankreatitis.
Schweiz.med.Wschr. 98 (1968), 744.
- 2 ANDERSON, M.F., H.H. DAVISON, A.P. DICK, C.N. HALES,
J. OWENS:
Plasma insulin in pancreatic disease.
Gut 11 (1970), 524.
- 3 ASANG, E.:
Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen
der Bauchspeicheldrüse.
Langenb.Arch.klin.Chir. 294 (1960), 83.
- 4 BALCERZAK, S.P., H.D. MINTZ, M.P. WESTERMAN:
Diabetes mellitus and idiopathic hemochromatosis.
Amer.J.Med.Sci. 255 (1968), 53.
- 5 BANKS, P.A.:
Acute pancreatitis
Gastroenterology 61 (1971), 382.
- 6 BARTHELHEIMER, H.:
Diagnose und interne Therapie der chronischen Pankreatitis.
Langenb.Arch.klin.Chir. 316 (1966), 276.
- 7 BARTHELHEIMER, H.:
Klinik der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964), 159.
- 8 BECKER, V.:
Pathogenese und pathologische Anatomie der
chronischen Pankreatitis.
Schweiz.med.Wschr. 100 (1970), 1194.

- 9 BECKER, D., M. MILLER:
Presence of diabetic glomerulosclerosis in patients
with hemochromatosis.
New.Engl.J.Med. 263 (1960), 367.
- 10 BELL, E.F.:
The relation of portal cirrhosis to hemochromatosis
and to diabetes mellitus.
Diabetes 4 (1955), 435.
- 11 BERSCH, U.:

Untersuchungen über das Verhalten des Serum-Insulins bei
Patienten mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis
und Diabetes mellitus.
Inauguraldissertation, Marburg 1974.
- 12 BIERENS DE HAAN, B., J.+R. SCHERRER,
W. STAUFFACHER, D. POMETTA:
Iron excess, early glucose intolerance and impaired
insulin secretion in idiopathic haemochromatosis.
Europ.J.Clin.Invest 3 (1973), 179.
- 13 BRUNNER, H.E., P.G. FRICK, W.H. HITZIG:
Familiäre Hämochromatose. Nachweis der Stoffwechsel-
störung in der Frühphase mit ⁵⁹Fe.
Schweiz.med.Wschr. 92 (1962), 343.
- 14 CERASI, E., R. LUFT:
Pathogenesis of diabetes in man.
Israel J.Med.Sci. 8 (1972), 207.
- 15 COMFORT, M.W., E.E. GAMBILL, A.H. BAGGENSTOSS:
Chronic relapsing pancreatitis. Gastroenterology 6
(1946), 239.

- 16 CREUTZFELDT, W.:
Der Diabetes des pankreaslosen Menschen.
In: Pfeiffer, E.F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes,
Bd. II (Lehmann: München 1971), 239.
- 17 CREUTZFELDT, W., H. FEHR, H. SCHMIDT:
Verlaufsbeobachtungen und diagnostische Verfahren
bei der chronisch-rezidivierenden und chronischen
Pankreatitis.
Schweiz.med.Wschr. 100 (1970), 1180.
- 18 CREUTZFELDT, W., K. SICKINGER, H. FRERICHs:
Diabetes und Lebererkrankungen.
In: Pfeiffer, E.F. (Hrsg.) Handbuch des Diabetes,
Bd. II (Lehmann: München 1971), 805.
- 19 DI MAGNO, E.P., V.L.W.GO, W.H.J. SUMMERSKILL:
Relations between pancreatic enzyme outputs and
malabsorption in severe pancreatic insufficiency.
New Engl. J.Med. 288 (1973), 813.
- 20 DOERR, W.:
Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964), 718.
- 21 DYMOCK, J.W., J. CASSAR, D.A. PYKE,
W.G. OAKLEY, R. WILLIAMS:
Observations on the pathogenesis, complications
and treatment of 115 cases of haemochromatosis.
Amer.J.Med. 52 (1972), 203.
- 22 DYMOCK, J.W., R. WILLIAMS:
Haemochromatosis and diabetes.
Postgr.Med.J. (1971), 79.

- 23 EDLUND, Y.:
The etiology and pathogenesis of acute pancreatitis.
Schweiz.med.Wschr. 100 (1970), 1174.
- 24 ESKIND, J.B., W. FRANKLIN, F.C. LOWELL:
Insulin resistant diabetes associated with
hemochromatosis.
Ann.Intern.Med. 38 (1953), 1295.
- 25 EVEN, R.:
Les cirrhoses pigmentaires du foie.
Etude clinique et experemintale.
Thèse de Paris. (Zit.b.Dymock et al. 1971).
- 26 FÖRSTER, H., H. MEHNERT:
Kohlenhydratstoffwechsel.
In: SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie.
Thieme Stuttgart (1973), 34.
- 27 GAMBILL, E.E., M.W. COMFORT, A.H. BAGGENSTOSS:
Chronic relapsing pancreatitis: An analysis of
27 cases associated with disease of the biliary tract.
Gastroenterology 11, (1948), 1.
- 28 GOEBELL, H., CH. BODE, R. BASTIAN, G. STROHMEYER:
Klinisch asymptomatische Funktionsstörungen des
exokrinen Pankreas bei chronischen Alkoholikern.
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970), 808.
- 29 GRABNER, W., J. PHILIPP, A. MAYER, U. DANIEL,
F. MATZKIES:
Nachweis inkretorischer Funktionsstörungen
bei chronischer Pankreatitis.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 445.

- 30 GRIFFITHS, J.D., J.W. DYMOCK, E.W.C. DAVIES,
D.W. HILL, R. WILLIAMS:
Occurrence and prevalence of diabetic retinopathy
in hemochromatosis.
Diabetes 20 (1971), 766.
- 31 GÜLZOW, M., H. BIBERGEIL:
Coma diabeticum durch Pankreasnekrose.
Med.Klin. 62 (1967), 496.
- 32 GÜNTHER, O.:
Zur Ätiologie des Diabetes mellitus.
Akademie Verlag Berlin (1961).
- 33 HANSSON, K.:
Acta chir. Scand. Suppl. (1967), 375.
- 34 HAYDUK, K., F. DURR, P. SCHOLLMAYER:
Coma diabeticum und Pankreatitis.
Dtsch.med. Wschr. 93 (1968), 913.
- 35 IRELAND, J.T., B.K. PATNAIK; L.J.P. DUNCAN:
Glomerular ultrastructure in secondary diabetics
and normal subjects.
Diabetes 16 (1967), 628.
- 36 JOFFE, B.J., S. BANK, W.P.U. JACKSON, P. KELLER,
J.G. O'REILLY, A.J. VINIK:
Insulin reserve in patients with chronic pancreatitis.
Lancet 1968/II, 890.
- 37 JOFFE, B.J., L. KRUT, S. BANK, J.N. MARKS, P. KELLER:
Serum lipid levels in diabetes secondary to
chronic pancreatitis.
Metabolism 19 (1970), 87.

- 38 KATSCH:
Handbuch der Inneren Medizin, 4. Auflage,
3. Band (1953), 422.
- 39 KAUTZSCH, E.:
Transport und Speichereisen bei Leberzirrhose.
Med. Welt 42 (1959), 1899.
- 40 KOCH, E.:
Pankreatitis und Diabetes.
In: Pfeiffer, E.F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes,
Bd. II (Lehmann: München 1971), 861.
- 41 LASCHEVKER, V.M.:
Hyperglycemic coma in acute pankreatitis.
Probl. Endokrinol. Hormontherap. 12 (1966), 23.
- 42 LUNDBAEK, K.:
Diabetic Angiopathy.
In: Pfeiffer, E.F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes,
Bd. II (Lehmann: München 1971), 649.
- 43 MAC DONALD, R.:
Hemochromatosis and Hemosiderosis.
Ch. Thomas, Springfield, Ill. 1964.
- 44 MARBLE, A., J. STEINKE:
Hämochromatose.
Bericht über 42 Fälle mit Diabetes.
Medizinische 1959/1, 19.
- 45 MARKS, J.N., S. BANK:
The aetiology, clinical features and diagnosis of
pancreatitis in the South Western Cape.
S.Afr.med. J. 37 (1963), 1039.

- 46 MARKS, J.N., S. BANK, J.H. LOUW:
The diagnosis and management of pancreatitis.
In: Progress in Gastroenterology, Grune and
Stratton, New York (1968), 412.
- 47 MC CUTCHEON, A.D.:
Gut 9 (1968), 296.
- 48 MÜTING, D., R. FISCHER, M. DU PREL:
Störungen des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels
bei der Hämochromatose (primäre Siderophilie).
Med. Welt 24 (1973), 738.
- 49 NIESCHLAG, E., H.J. GILFRICH, M. NAGEL:
Insulinsekretion nach Pankreasresektion.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 859.
- 50 OAKLEY, W., D.A. PYKE, K.W. TAYLOR:
Clinical diabetes and its biochemical basis.
Oxford, Blackwell Scientific Publications
(1968) pp 383, 675, 728.
- 51 OHLSEN, P.:
Endocrine and exocrine pancreatic function in pancreatitis.
Acta med.Scand. (1968), Suppl. 484.
- 52 OLURIN, E.O., O. OLURIN:
Pancreatic calcification: a report of 45 cases.
Brit.med.J. 1969/4, 534.
- 53 PETERS, N., A.P. DICK, C.N. HALES, D.H. ORREL,
M. SARNER:
Exocrine and endocrine pancreatic function and
chronic pancreatitis.
Gut 7 (1966), 277.

- 54 POWELL, L.W., J.F.R. KERR:
Reversal of cirrhosis in idiopathic haemochromatosis
following longterm intensive venesection therapy.
Austral. Ann. Med. 1 (1970), 54.
- 55 POZZA, G., A. GHIDONI:
Studies in the diabetic syndrome of idiopathic
hemochromatosis.
Diabetologia 4 (1968), 83.
- 56 v. RECKLINGHAUSEN, F.D.:
Über Hämochromatose.
Tageblatt 62 Versammlung Dtsch. Naturforscher und
Ärzte, Heidelberg (1889), 324.
- 57 REGLI, A.:
Kombinationsformen von Laennecscher Lebercirrhose
mit Diabetes mellitus, ihre Beziehungen zur
Hämochromatose.
Helv.med.Acta 21 (1954), 535.
- 58 RIECKEN, E.O., H.J. TROJAN, H. SAUER,
G.A. MARTINI:
Diabetische Enteropathie und glutensensitive
Enteropathie bei Diabetes mellitus.
Internist (Berl.) 10 (1969), 269.
- 59 SACHSSE, B., A. YAZDANFAR:
Diagnostische Kriterien des Frühdiabetes.
Dtsch.med.Wschr. 2 (1968), 57.
- 60 SARLES, H. (Hrsg.):
Pancreatitis Symposium Marseille 1963.
Bibliotheca Gastroenterologica, Fasc. 7 (Karger:
Basel 1965), 7.

- 61 SARLES, H., J.C. SARLES:
Chronische alkoholische Pankreatitis. Chronische
calcifizierende Pankreatitis.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964), 773.
- 62 SARLES, H., J.C. SARLES, R. CAMATTE, R. MURATORE,
H. GAINI, CL. GUIEN, J. PASTOR, F. LE ROY:
Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis,
recurring pancreatitis and chronic pancreatitis.
Gut 6 (1965), 545.
- 63 SCHEUER, P.J., R. WILLIAM, A.R. MUIR:
Hepatic pathology in relatives of patients with
hemochromatosis.
J.Path.Bact. 84 (1962), 53.
- 64 SCHMIDT, H.:
Neuere Vorstellungen zur Pathogenese der
akuten Pankreatitis.
Internist (Berl.) 11 (1970), 105.
- 65 SCHÖFFLING, K.:
Kontrolle und Therapie beim Diabetes mellitus
des Erwachsenen.
Deutsches Ärzteblatt 67 (1970), 2381.
- 66 SIEGENTHALER, W. (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Stuttgart (1973), 776.
- 67 STOCKS, A.E., L.W. POWELL:
Carbohydrate intolerance in idiopathic
haemochromatosis and cirrhosis of the liver.
Quart.J.Med. 42 (1973), 733.

- 68 STROHMEYER, G.:
Habilitationsschrift: Klinische und experimentelle
Untersuchungen zum Problem der Eisenspeicherung.
Der Stoffwechsel des Eisens bei Hämochromatosen
und chronisch Leberkranken.
Marburg (1965).
- 69 TRAPNELL, J.:
The natural history and management of acute pancreatitis.
In: Howat, H.T. (ed.): Clinics in Gastroenterology, Vol.1,
No. 1 (Saunders: London-Philadelphia-Toronto 1972).
- 70 WILLIAMS, R., P.J. SCHEUER, S. SHERLOCK:
The inheritance of idopathic hemochromatosis.
A clinical and liver biopsy study of 16 families.
Quart. J.Med. 31 (1962), 249.
- 71 WILLIAMS, R., P.M. SMITH, E.J.F. SPICER,
M. BARRY, S. SHERLOCK:
Venesection therapy in idiopathic hemochromatosis.
Quart. J.Med. 38 (1969), 1.
- 72 ZIEGLER, R., E.F. PFEIFFER:
Einteilung, Klinik und Prognose des Diabetes mellitus.
In: Pfeiffer, E.F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes,
Bd. II (Lehmann: München 1971), 419.

Lebenslauf

Am 22. September 1943 wurde ich als Sohn des Museumsbeamten Helmut Behr und dessen Ehefrau Liselotte, geborene Becker, in Leslau/Weichsel geboren. Von 1950 - 1954 besuchte ich jeweils zwei Jahre die Volksschule in Villingen/Oberhessen und in Darmstadt. 1954 trat ich in das altsprachliche Gymnasium in Darmstadt ein, von 1962 besuchte ich das Gymnasium in Laubach/Krs. Gießen, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Ab Wintersemester 1964/65 studierte ich in Berlin Medizin, wo ich 1966 die medizinische Vorprüfung ablegte. Nach einem Wechsel nach Bonn legte ich dort 1969 die ärztliche Vorprüfung ab. Seit Sommersemester 1970 studierte ich in Marburg, wo ich am 18. Januar 1973 das medizinische Staatsexamen ablegte. Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am 1. September 1973 in der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Kassel und beendete sie in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Wolfhagen am 15.9.1974. Als Vollassistent arbeitete ich in der Chirurgischen Abteilung des gleichen Hauses bis 28.2.1975; seit 1.3.1975 wechselte ich zur Inneren Abteilung über.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

- in Berlin: Clemens, Engel, Gauer, Günther, v. Herrath,
Honerjäger, Jacobi, Jahr, Manecke, Reinert,
Schütte, Schwarz, Stein, Wiemer, Wilking.
- in Bonn: Brandis, Breuer, Dardenne, Dirscherl, Domenjoz,
v. Eiff, Gedigk, Goslar, Korte, Kunert,
Langendörfer, Maurer, Mosebach, Oberhoffer,
Otto, Penin, Schlöndorf, Thomas, Weitbrecht.
- in Marburg: Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle, Exner,
Friederich, Hamelmann, Hardewig, Hess, Heuser,
Hort, Koransky, Korb, Linneweh, Mann,
Martini, Nesswetha, Rohen, Seidel, Siegert,
Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Straub,
Strohmeyer, Voss.

Herrn Professor Dr. G. Strohmeier danke ich für die
Überlassung des Themas und für seine Unterstützung
bei der Ausarbeitung. Herrn Professor Dr. H. Gottesbüren
gilt mein Dank für die Beratung während meiner Arbeit
in der Medizinischen Klinik.





